第12卷 第4期 昆虫学报 Vol. 12, No. 4
1963年9月 ACTA ENTOMOLOGICA SINICA Sept., 1963

昆虫不育性葯剂的研究

I. 不育性葯剂的篩选*

張宗炳 曹泽溥** 姜永嘉
(北京大学生物系)

摘要 本文报告了一批对昆虫可能具有不育性的葯剂的篩选結果。試驗采用了 Mitlin (1958) 或 Labrecque (1960) 所用的飼食法，以家蝇成虫作試驗昆虫，用一定浓度处理一定时間。試驗試用了三十余种化合物，其中包括几个不同类型的新化合物及一些已知的抗癌有效新葯物。試驗証明，这批化合物多数都具有一定毒性，但絕大多数对家蝇无不育性效果，少数有部分效果，只有 Thio-TEPA 属于1—2級(即用0.5%，处理24小时，全部不产卵或卵不孵化)，其他化合物都属于3—5級。从不育性效果来看，它們主要減少了产卵数，而对孵化率的影响較小。此外，本文还討論了这批化合物的不育性效果的性质及其实用价值。

自从1954年国外用释放不育性雄虫防治羊皮螺旋蝇成功之后 (Bushland & Hopkins 1953, 見 Knipling 1960)，用化学物质造成昆虫不育的研究有了开始。Mitlin 等(1957, 1958)曾試驗了許多物质，主要为細胞分裂毒剂、抗癌葯物、核酸代謝抑制剂，証明了它們具有不同程度的不育性效果。Labrecque (1960) 篩选了更多种类，其中包括一部分常用的杀虫葯剂，如狄氏剂、丙烯除虫菊酯等；1961年他又报导了三种烴化剂作为家蝇的不育性葯剂的高度有效性，1962年，在一个小島上用其中之一 (Apholate) 进行小規模試驗，获得了防治上很大的成功。但是，目前能实际应用于田間的有效不育性葯剂还是不够多；Apholate 虽然很有效，但是接触处理时效果不高，因此，对于新的不育性葯剂还有待篩选发現。

本文报告了在实驗室內篩选的第一批化合物，包括几个不同类型的新化合物，及一些已知抗癌有效的新葯物。这些类型的新化合物，都是从抑制細胞分裂、抗癌或破坏核酸代謝的角度而提出的，因而估計对于昆虫的生殖腺的发育会有一定的影响。

一、材料与方法

試驗中采用了 Mitlin (1958) 或 Labrecque (1960) 所用的方法，即将葯物溶解于一定溶剂中然后加入飼料給予昆虫取食。初步試驗肯定了这一方法的簡单易行，結果相当可靠，作为篩选方法是够精确的。Piquett 等(1960)曾用将羽化时的家蝇蛹作液浸处理的篩选法，可以增加一定的精确度，但是，由于蛹的发育期如不一致，結果反而不可靠，同时采用后一方法，用的葯量較多。

* 本試驗所用的化合物系北京医学院葯学系有机教研室王序教授、北京肿瘤研究所、中国医学科学院葯物研究所及中国科学院动物研究所供給，特此一并志謝。

** 北京林学院研究生。

(本文于1963年3月19日收到)。

（一）供試对象　家蝇成虫。

（二）試驗葯剂的浓度及处理时間　浓度为 1%（加入奶粉中），处理 48 小时；浓度为 0.5%（加入奶粉中），处理 24 小时。

（三）供試葯剂　氮芥类、乙基亚胺类等三十余种。

（四）方法及观察　将供試化合物 10 毫克加入一定溶剂中（水或酒精或丙酮），使其溶解，然后与一克奶粉均匀拌和，俟干后粉碎用来飼喂刚羽化后的家蝇成虫。处理一定时間后，放入正常奶粉作飼料，以后，每日观察并記录家蝇成虫的死亡数、产卵数和孵化数（一般卵的孵化以 24 小时內为准）。

（五）不育性效果的分級

1. 用 0.5% 的剂量，处理 24 小时，不产卵，或卵不孵化或产卵量及孵化率抑制达 90% 以上者（一級）。

2. 用 1.0% 的剂量，处理 24 小时，不产卵，或卵不孵化（二級）。

3. 用 1.0% 的剂量，处理 48 小时，不产卵，或卵不孵化或产卵量及孵化率抑制达 90% 以上者（三級）。

4. 用 1.0% 的剂量，处理 48 小时，产卵量或孵化率抑制达 50% 以上者（四級）。

5. 用 1.0% 的剂量，处理 48 小时，产卵量或孵化率抑制不到 50% 以上者（五級，作无效計算）。

二、試驗結果与討論

我們将篩选結果总結如表 1。

表 1　不同类型的化合物对于家蝇的不育性效应

类别	編号	名　　称	化　学　結　构　式	成虫死亡率（校正）	不育性级别
I. 氮芥类	北昆 1	氮芥	$(ClCH_2CH_2)_2N-CH_3$	0～20.0	3—4
	北昆 2	氧化氮芥（Nitromin），盐酸盐	$(ClCH_2CH_2)_2N(\rightarrow O)-CH_3\cdot HCl$	0～11.2	4—5
	北昆 3	Endoxan	环状结构：O, P, NH, H_2C, H_2C, CH_2 组成的六元环；P 上连 =O 及 $N(CH_2CH_2Cl)_2$	7.3～28.8	4
	北昆 4	Sarcolysin（溶肉瘤素）	$(ClCH_2CH_2)_2N-C_6H_4-CH_2CH(NH_2)COOH$	0～ 1.3	4—5
	北昆 5	Formyl·Sarcolysin（抗癌灵）	$(ClCH_2CH_2)_2N-C_6H_4-CH_2CH(NHCHO)COOH$	0～18.4	4

續 表 1

类别	編号	名　　称	化 学 結 构 式	成虫死亡率(校正)	不育性級別
I. 氮芥类	北昆 6	Dopan (多潘)	HO, N, HO, N (嘧啶环); $N(CH_2CH_2Cl)_2$; CH_3	17.2	4
	北昆 7	Новоэмбихин	$CH_3 \cdot CH \cdot Cl \cdot CH_2 \cdot N(CH_2CH_2Cl)_2 \cdot HCl$	20.2	4
II. 乙烯亚胺类化合物	北昆 8	Thio-TEPA (TSPA)	$S{=}P(N\langle CH_2CH_2 \rangle)_3$	10.7~31.4	1—2
III. 取代嘌呤及嘧啶	北昆 9	癌敌(8-杂氮鳥嘌呤甲烷磺酸盐)	H_3C-SO_2-O-N; OH; Na; N; N; N; N; NH_3	5.1	5
	北昆10	6MP (6 硫醇嘌呤)	SH; C; N; N; C; CH; HC; C; N; NH	4.7	3—4
	北昆14	Alloxantin (双四氧嘧啶)	HN—CO, OC C(OH)—(HO)C CO, HN—CO; CO—NH, CO—NH	40.0	5
	北昆15	6-甲基硫脲嘧啶 (6Methyl-2-Thiouracil)	O; C; HN; CH; S=C; C; CH_3; NH	10.1	5
IV. 其他	北昆11	烏拉坦(氨基甲酸乙酯)	$O{=}C(NH_2)(OC_2H_5)$	5.0	4—5
	北昆12	硫脲	$S{=}C(NH_2)_2$	0	5
	北昆13	苯基硫脲(PTU)	$S{=}C(NH_2)(NH-C_6H_5)$	0	5
V. 三氮嗪化合物	北昆16	3-巯基-5-羟基-1,2,4-三嗪-6-羧酸乙酯	N; N; HS; N; $COOC_2H_5$; OH	6.81	5

續 表 1

类别	編号	名　称	化学結构式	成虫死亡率（校正）	不育性級別
V. 三氮嗪化合物	北昆17	3-甲硫基-5-羟基-1,2,4-三嗪-6-羧酸酰胺	N, N, N; $CONH_2$; CH_3S; OH	35.2	4
	北昆18	3-甲硫基-5-羟基-1,2,4-三嗪-6-羧酸乙酯	N, N, N; $COOC_2H_5$; CH_3S; OH	25.0	5
	北昆19	3-巯基-5-羟基-1, 2, 4-三嗪-6-羧酸酰肼	N, N, N; $CONHNH_2$; HS; OH	10.2	4
	北昆20	3-甲硫基-5-羟基-1,2,4-三嗪-6-羧酸酰肼	N, N, N; $CONHNH_2$; CH_3S; OH	12.5	5
	北昆21	3-肼基-5-羟基-1, 2, 4-三嗪-6-羧酸酰肼	N, N, N; $CONHNH_2$; H_2NHN; OH	21.6	5
	北昆22	3,5-二羟基-1, 2, 4-三嗪-6-羧酸乙酯	N, N, N; $COOC_2H_5$; HO; OH	6.81	5
	北昆23	3,5-二羟基-1, 2, 4-三嗪-6-羧酸酰胺	N, N, N; $CONH_2$; HO; OH	29.5	4
	北昆24	0-[5'-(3'-甲硫基-6'-甲基)-1, 2,4-三嗪基]-3-甲硫基-5-羟基-6-甲基-1, 2, 4-三嗪	N, N, N; CH_3; CH_3S; O; CH_3; N, N, N; SCH_3	10.3	5
	北昆25	3-甲硫基-5-乙氧基-6-甲基-1, 2,4-三嗪	N, N, N; CH_3; CH_3S; OC_2H_5	13.6	4—5
VI. 氮氧杂蒽类	北昆26	2-乙酰氨基-3-乙酰氧基-苯噁嗪	N; O; $NHCOCH_3$; $OCOCH_3$	5.10	5
	北昆27	2-氨基-苯噁嗪酮-3-重氮碱	[N; O; $-\overset{+}{N}\equiv N$; =O] OH^-	0	5

續 表 1

类别	編号	名 称	化 学 結 构 式	成虫死亡率(校正)	不育性級别
VI. 氮氧杂蒽类	北昆28	2-氨基-4,6-二甲基-苯噁嗪酮-3	N, O, NH_2, O, CH_3, CH_3	3.20	5
	北昆29	2-氯乙酰氨基-苯噁嗪酮-3	N, O, $NHCOCH_2Cl$, O	26.0	5
	北昆30	2-乙酰氨基-苯噁嗪酮-3	N, O, $NH—COCH_3$, O	56.5	5
	北昆31	2-氨基-苯噁嗪酮-3	N, O, NH_2, O	5.80	5
VII. 固醇类激素型物质	北昆32	3,5-环孕甾烷-6-醇-20-酮	CH_3, C=O, OH	1.20	5
	北昆33	Δ^5-孕甾烯-3-醇-20-酮对甲苯磺酸酯	CH_3, C=O, CH_3—⟨苯环⟩—SO_2—O	5.30	5
	北昆34	Δ^5-孕甾烯-3β-氯-20-酮	CH_3, C=O, Cl	46.6	5
	北昆35	Δ^5-孕甾烯-3β-甲醚-20-酮	CH_3, C=O, CH_3O	77.1	5

关于試驗的具体結果，以下面的表 2 、表 3 及表 4 作为代表来說明，为节省篇幅起見，其他結果从略：

表 2　氮芥类化合物的不育性篩选試驗(1%，48 小时)
(1962 年 11 月 16 日—12 月 4 日)

名 称 (編 号)	供試虫数	成虫死亡率	校正死亡率	卵 块 数	卵 粒 数	孵化率(校正)
氮芥(北昆 1)	50	4	0	7	372	15.9
氧化氮芥(北昆 2)	50	6	0	18	1293	58.6
溶肉瘤素(北昆 4)	50	6	0	19	1016	56.9
抗癌灵(北昆 5)	50	4	0	21	1010	32.3
多潘(北昆 6)	50	22	17.2	16	635	57.1
Новоэмбихин (北昆7)	40	25	20.2	6	229	78.7
对 照	50	6	0	19	1126	100.0

表 3　Thio-TEPA 的 篩 选 結 果

篩次	浓　度	时間(小时)	供試虫数	校正死亡率	卵 块 数	卵 粒 数	校正孵化率
1	1%	48	50	84.7	0	0	
2	0.5%	48	50	7.3	14	1754	0
3	0.5%	24	50	1.4	20	1384	2.3
对照			50	0	17	1882	100

表 4　各种不同化合物的不育性篩选試驗(1%，48 小时)
(1963 年 1 月 5 —18 日)

名称(編号)	供試虫数	成虫死亡率	校正死亡率	卵 块 数	卵 粒 数	孵化率(校正)
北 昆 24	40	17.5	10.3	22	2029	91.5
北 昆 25	63	20.6	13.6	16	858	97.8
北 昆 26	58	12.7	5.1	20	1519	92.6
北 昆 27	52	5.7	0.0	25	1892	100.0
北 昆 28	55	10.9	3.2	22	1802	100.0
北 昆 29	50	32.0	26.0	21	1725	100.0
北 昆 30	65	60.0	56.5	20	2714	92.6
北 昆 31	52	13.4	5.8	15	1440	98.9
北 昆 32	55	9.1	1.2	17	1554	97.9
北 昆 33	54	12.9	5.3	23	2387	97.8
北 昆 34	55	50.9	46.6	20	1880	86.2
北 昆 35	57	79.0	77.1	19	1342	100.0
北 昆 14	58	44.8	40.0	19	1384	97.8
北 昆 15	52	17.3	10.1	23	2796	95.8
对　照	50	8.0	0.0	17	1882	100.0

由試驗結果可以看出：

1. 多数化合物的不育性效应是不高的，其中只有 Thio-TEPA (北昆 8)属于 1 級，它不仅对于家蝇，并且对于粘虫也有高效(据姜永嘉等未发表試驗結果)。关于这一种葯剂的进一步研究正在进行中，多数已知的抗癌葯物，包括氮芥类，都属于 3 級到 5 級；一方面証实了 Mitlin 等(1958)的結果；另一方面也証实了 Labrecque (1960) 的結果。Mitlin 等

(1958) 报导,它們是有效的不育性葯剂,但他們用的方法是长期飼喂。Labrecque (1960) 却証明了,用少量一次处理时,不育性效果是不显著的,这两个結果及本試驗的結果都是一致的。当然,这里只有二个化合物(氧化氮芥及氮芥)可以相比,因为在三个試驗中,只有这二个化合物是共同的,我們报导中的其他氮芥类化合物,都是第一次篩选的結果。

Labrecque (1961) 試驗中最成功的不育性葯剂是 Apholate 及 Aphoxide

(Apholate)

(Aphoxide)

Aphoxide 就是 TEPA,是我們試驗中最有效的 Thio-TEPA 的氧同系物,后来美国农业部又公布了五种有效的不育性葯剂,其中除了甲基氨基蝶呤之外,其他四种也均是乙基亚胺基类化合物,足見这一类型化合物作为昆虫不育性葯剂是最有希望的,我們将在这方面作进一步的探索。

北昆 17、19、23 及 25 属于第 4 級,它們也有一定的不育性效果,从結构与活性方面来看,还不易解释为什么这些化合物在 10 种三氮嗪化合物中,不育性效果最好。

2. 从不育性的效果来看,有效的几种主要是減少了产卵数,而对孵化率影响較小。氮芥的效果好,乃是由于它既抑制了产卵,又降低了孵化率。Thio-TEPA 效果最好,也是由于它同时具有两方面的不育性能,但是,一般在用 1.0% 处理 48 小时后,完全不产卵,如处理 24 小时,則有部分产卵,而卵几乎全部不孵化。

3. 多数化合物都具有一定毒性。其中北昆 17、18、23、29 号都能引起将近 30% 的死亡率;北昆 30、34、35 則能引起較高的死亡率(55—77%);而多潘、Новоэмбихин 只能引起 20% 左右的死亡率。

三、总 結

(一)篩选了对家蝇具有不育性效果的 35 种化合物,其中絕大多数无效,少数有部分效果,只有 Thio-TEPA 属 1—2 級(即用 0.5%,处理 24 小时,全部不产卵或卵不孵化)。

(二)氮芥属于 3—4 級,6MP 效果仅次于氮芥,其他几种有效的抗癌葯物,包括抗癌灵、溶肉瘤素、多潘、Новоэмбихин 均沒有高效。(多数属于四級)

(三)有四种三氮嗪的新化合物显示出一定的效果(4 級),即北昆 17、19、23 及 25 号。

(四)討論了这些化合物的不育性效果的性質及其实用价值。

参 考 文 献

Bushland, R. C. & Hopkins, D. E., 1953. Sterilization of screwworm flies with X-rays and gamma rays. *J. econ. Ent.* 46:648—53.

Knipling, E. F., 1960. The eradication of the screwworm flies. *Scientific American* 203:54—62.
Labrecque, G. C., 1960. Tests with compounds effecting housefly metabolism. *J. econ. Ent.* 53:801—4.
Labrecque, G. C. et al., 1961. Studies with three alkylating agents as housefly sterilants. *J. econ. Ent.* 54: 684—9.
Mitlin, N. et al., 1957. Effect of mitotic poisons on housefly oviposition. *Physiol. Zool.* 30:133—8.
Mitlin, N. & A. M. Baroody, 1958. The effect of some biologically active compounds on growth of housefly ovaries. *J. econ. Ent.* 51:384—5.
Piquett, P. G. & Keller, J. C., 1962. A screening method for chemosterilants of the housefly. *J. econ. Ent.* 55:261—2.

STUDIES ON INSECT CHEMOSTERILANTS

I. SCREEN TESTS OF 35 CHEMICALS AS INSECT CHEMOSTERILANTS

CHANG, J. TSUNG-PING, T. P. TSAO* & Y. C. CHIANG
(*Department of Biology, Peking University*)

Thirty-five chemicals, mostly new compounds and a few standard anti-cancer drugs, were tested on housefly adults (*Musca domestica vicina*) as chemosterilants. The chemicals were added in solution to milk powder at 1.0% or 0.5% concentration, dried, and fed for 24 or 48 hours. The number of eggs laid and the percentage of hatching were counted for a period of 14 days.

Only Thio-TEPA (the S-analogue of aphoxide) proved to be a very effective chemosterilant; it induced complete sterility at 0.5% concentration when fed for 24 hours. Very few or no eggs were laid, and of those laid, none hatched. 6-MP and N-mustard were less effective, the other anti-cancer drugs such as Nitromin, Sarcolysin, acetylsarcolysin, dopan, endoxan and other substituted purines and pyrimidines were still less effective.

Three new compounds of the triazine type proved to be as effective as the standard anti-cancer drugs, but most of the others were ineffective.

Investigation of the use of Thio-TEPA as insect chemosterilant and screening of other new compounds are in progress.